Ludwig Bohle

ÜBER SYNTHESE UND EINIGE PHYSIKALISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN SCHWEFEL-HALTIGER AMINOAETHER VON BENZOESÄUREESTERN

Frankfurt am Main 1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546413_0050

Über Synthese und einige physikalisch - chemische Eigenschaften schwefelhaltiger Aminoaether von Benzoesäureestern.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt
von

Ludwig Bohle

Frankfurt am Main 1964

Gedruckt mit Genehmigung
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Dekan: Prof.Dr. H.Lehmann

1. Gutachter: Prof.Dr. C.Rohmann

2. Gutachter: Prof.Dr. H.Oelschläger

Tag der mündlichen Prüfung: 13.5.1965

Tag der Promotion: 26.7.1965

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Chemischer Teil	11
2.1	Allgemeines	11
2.1.1	Darstellung der Di-n-alkylaminoaethanole	11
2.1.2	Darstellung der Di-n-alkylaminoaethyl-chlorid-hydrochloride	12
2.1.3	Darstellung der 4-Mercaptobenzoesäure	13
2.1.4	Darstellung der 4-Dialkylaminoaethyl-mercaptobenzoesäuren	16
2.1.5	Darstellung der 4-Dialkylaminoaethyl-mercaptobenzoesäureester	17
2.1.6	Charakterisierung und Analyse der Verbindungen	17
2.2	Praeparativer Teil	18
2.2.1	Darstellung der ß-Di-n-alkylaminoaethanole	18
2.2.2	Darstellung der ß-Di-n-alkylaminoaethyl-chlorid-hydrochloride	22
2.2.3	Darstellung der 4-Mercaptobenzoesäure	25
2.2.4	Darstellung der 4-Di-n-alkylaminoeathyl-mercaptobenzoesäure-hydrochloride	28
2.2.5	Darstellung der 4-Di-n-alkylaminoaethyl-mercaptobenzoesäureester-hydrochloride	30

		Seite
3.	Physikalisch-chemischer Teil	40
3.1	Die Oberflächenaktivität	40
3.1.1	Einleitung	40
3.1.2	Bestimmung der Oberflächenaktivität	42
3.1.3	Diskussion der Ergebnisse	44
3.2	Die relative Löslichkeit (Lipoidlöslichkeit)	46
3.2.1	Einleitung	46
3.2.2	Bestimmung der Verteilungskoeffizienten	49
3.2.3	Diskussion der Ergebnisse	56
4	Zusammenfassung	57
5	Literaturverzeichnis	60

I. Einleitung und Problemstellung

Ein Überblick über lokalanästhetisch wirksame Verbindungen führt zu Derivaten der verschiedenartigsten chemischen Stoffklassen. Genannt seien u.a. Benzoesäureaminoalkylester und -amide, Alkoxybenzoesäureester, Alkoxychinolinsäureamide, Carbaminsäureester, Aminoalkylaether, Aminoketone, Acylanilide und Amidine. Allen gemeinsam scheint der Angriffspunkt an sensiblen Endorganen und afferenten Nerven, wo die Nachrichtenübermittlung durch elektrische Impulse von etwa 1/1000 sec Dauer -in der Physiologie als Aktionspotentiale bezeichnet- erfolgt. Ihre Entstehung wird nach A.L. Hodgkin und A.F.Huxley (1) von einem Reizimpuls durch Herabsetzung des Membranpotentials eingeleitet, was eine erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran für Natriumionen zur Folge hat. Die Bildung der Aktionspotentiale erfolgt durch einen vorübergehenden starken Einwärtsstrom von Natriumionen durch die Membran ins Faserinnere, an den sich ein länger dauernder Auswärtsstrom anschließt, welcher im wesentlichen aus Kaliumionen besteht. Die Konzentrationsgradienten der Ionen stellen also die unmittelbare Energiequelle für das Aktionspotential dar.

J.C. Eccles und Mitarbeiter (1) haben diese Ionentheorie der Nervleitung auch bei Wirbeltieren bestätigen können, wo die Potentialänderungen an den erregenden und hemmenden Synapsen durch Änderungen der Ionendurchlässigkeit synaptischer Membranbezirke zustandekommen, die ihrerseits durch chemische Überträgerstoffe hervorgerufen werden.

Ein solcher Zusammenhang zwischen bioelektrischen Potentialen und anorganischen Ionen war bereits 1890 von W. Ostwald (2) als selektive Ionen-Permeabilität der Plasma-Membran gedeutet und später von J. Bernstein (3) als "Membrantheorie der Biopotentiale" formuliert worden. Ihre weitgehende Übereinstimmung mit zwei bekannten Regeln über die Wirkung von Ionen auf Kolloide - die lyotrope oder Hofmeistersche Reihe (4) sowie die Schulze-Hardysche Regel (5) - wies auf das Vorliegen kolloidaler Membranen mit hydrophilen und lipophilen Eigenschaften hin (6). Hierbei wird die Permeabilität kleiner Kationen durch die Nervmembran mit der Annahme intermolekularer Poren von etwa 3 A Durchmesser im ungefähren Abstand von 3000 A erklärt (7) ; diese würden damit 10^{-3} bis 10^{-4}% der Membranoberfläche an den Ranvier-Knoten einnehmen.
Die Permeabilität ist somit einerseits von der Hydratationsenergie und dem Kristallionendurchmesser, andererseits vom Porendurchmesser bzw. dem Einwirken eines Aktionsstoffes auf die Membranbestandteile abhängig, welche die Energiebarriere für den Eintritt der Kationen in die Membran beeinflussen.

Genauere Untersuchungen dieser vielschichtigen und komplizierten Vorgänge sind zur Zeit noch in vollem Gange, so daß die Problematik um den Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthetika hier nur an einem Beispiel angedeutet werden kann. Unter anderem stabilisieren sie die Permeabilität von Na- und K-Ionen, weil sie durch Verkleinerung der Poren-Durchmesser die Nervmembranen abdichten und damit den für die

Reizleitung notwendigen Depolarisationsvorgang unterbinden. Hierbei können sich die Lokalanästhetika-Moleküle entweder in der Basenform zwischen den Lipoidmolekülen der Membranen verankern - und damit einen seitlichen Druck auf die Poren ausüben-, oder sie dringen - vorzugsweise als Kationen - direkt in die Poren ein (8,9). Lipoidlöslichkeit, Oberflächenaktivität - als Maßstab für die Anreicherung der Wirkstoff-Moleküle an der Nervmembran - sowie die Molekülgröße und -ladung der stabilisierenden Lokalanästhetika spielen somit bei der Beurteilung ihrer Wirkungsintensität eine wesentliche Rolle.

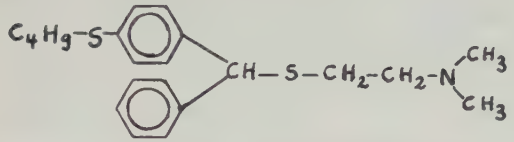
Eingeleitet wurde das Kapitel der Lokalanästhesie durch die Isolierung des Cocains aus den Blättern von Erythroxylon coca um die Mitte des vorigen Jahrhunderts. Den ersten genaueren Beschreibungen von F. Wöhler (10) und A. Niemann (11) folgten bald die Einführung in die ärztliche Praxis durch K.Koller (12), C.L.Schleich (13) und A. Bier (14) sowie Konstitutionsaufklärung und Synthese durch R. Willstätter (15,16). Systematische Abwandlungen des Cocain-Moleküls (17,18,19,20,21,22) führten schließlich zu einfach gebauten Benzoesäure-Derivaten, welche den Ausgangspunkt der heutigen zahllosen synthetischen Lokalanästhetika bildeten. Als bedeutsamer Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung erwies sich die Erkenntnis, daß die lokalanästhetische Wirksamkeit an die Verknüpfung der Benzoesäure mit einer stickstoffhaltigen Seitenkette sowie an eine substituierte Carboxylgruppe - z.B. als Ester oder Amid - gebunden ist (23). Auch die Mehrzahl der in der heutigen Therapie angewandten Lokalanästhetika

hat bei aller Unterschiedlichkeit im chemischen Grundgerüst als pharmakologisch notwendige - "anästhesiphore" - Gruppen das tertiäre, selten sekundäre Amin und den polaren Carbonyl-Sauerstoff gemeinsam. Zwischen diesen aktiven Zentren befinden sich meist 2-4 C-Atome.

C. Rohmann und B. Scheuerle (24) gelangten erstmalig durch Einführung von Alkoxy-Substituenten in Benzoesäureester von Aminoalkoholen zu lokalanästhetisch hochwirksamen Verbindungen, von denen das p-Butoxybenzoesäurediaethylaminoaethylester-hydrochlorid als Stadacain (25) sowie das homologe Aethoxy-Derivat (24) in den USA als Intracaine (26,27) in die Therapie eingeführt wurden. Die als Umkehrtyp von C. Rohmann und A. Koch (28) synthetisierten Aminoaether von Benzoesäurealkylestern zeigten zwar eine geringere lokalanästhetische Wirksamkeit als die entsprechenden Aminoester, jedoch konnten bei einigen Verbindungen erhebliche spasmolytische Eigenschaften nachgewiesen werden. Diese Überschneidung verschiedenartiger pharmakologischer Wirkungen wird in der angloamerikanischen Literatur als "overlapping activities" (29) bezeichnet.

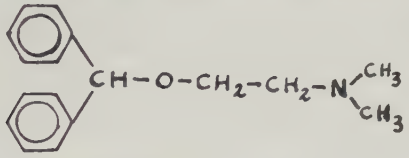
C. Rohmann und G. Rinneberg (30) kamen nach eingehenden Studien zu dem Ergebnis, daß man für den größten Teil der gebräuchlichen Lokalanästhetika, Antihistaminika und Spasmolytika eine gemeinsame schematische Grundformel aufstellen kann. Nachdem C. Rohmann und D. Meisel (31) den Einfluß von Substituenten am Arylrest auf die Eigenschaften eines Grundkörpers untersucht hatten, sollte in dieser Arbeit an einem weiteren Modell der Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel in einer

Aetherfunktion vorgenommen werden.
Wie ein Beispiel aus der modernen Arzneimittelforschung zeigt, unterscheidet sich das



Captodiamin
- Covatix (R)-

ein p-Butylmercaptobenzhydryl-dimethylaminoaethylsulfid, vom



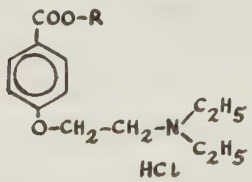
Diphenhydramin
-Benadryl (R)-,

einem Benzhydryl-dimethylaminoaethylaether, neben einer zusätzlichen Butylmercapto-Gruppe durch den Austausch des Aether-Sauerstoffs gegen Schwefel. Dadurch geht der Antihistamineffekt des Diphenhydramin weitgehend verloren; an seine Stelle tritt beim Captodiamin eine ausgesprochen sedative Wirkung (hypnotische Wirkung ist auch bei hohen Dosen nicht zu erreichen). In diesem Falle führte also die Substitution des Aether-Sauerstoffs durch Schwefel - in Verbindung mit einem zusätzlichen schwefelhaltigen Substituenten - zu einer deutlichen Verschiebung des pharmakologischen Schwerpunktes.

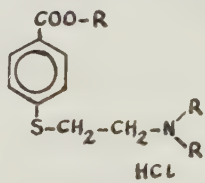
Auch auf dem Gebiete der Lokalanästhetika ist in den letzten 30 Jahren wiederholt Sauerstoff gegen Schwefel - namentlich in der Ester-Gruppe (32) - mit Erfolg ausgetauscht worden. T. Wischniewski (33) berichtet hierüber ausführlich in der Einleitung zu seiner Dissertation. Die meisten Thioester

erwiesen sich auf Grund ihrer schnelleren Permeabilität als wesentlich wirksamer, allerdings auch toxischer als die Sauerstoffanalogen (34). So wurde beim Thiocain (35) ein proportionaler Anstieg zwischen Toxicität und besserer Wirksamkeit gegenüber dem Novocain gefunden (36,37), aber die örtlichen Reizerscheinungen waren vergleichsweise siebenmal stärker (32). E. Profft und Mitarbeiter (38) stellten an Thiofalicainen eine beträchtliche Steigerung von Anästhesiestärke und Wirkungsbreite gegenüber den entsprechenden Falicainen fest. Andererseits ergaben Untersuchungen an Aminoacylaniliden, daß die analogen Thioacylanilide lokalanästhetisch erheblich schwächer oder überhaupt nicht mehr wirksam waren (39).

Als Grundmodell dieser Arbeit dienten die von C. Rohmann und A. Koch (28) dargestellten Aminoaether von Benzoesäurealkylestern (A),



(A)



(B)

R= CH_3 bis $n C_4H_9$

welche zu Verbindungen des Formeltyps (B) abgewandelt wurden. Neben der Einführung von Schwefel in die Aetherfunktion erfolgte hierbei eine Abwandlung der Alkylreste am Stickstoff sowie der Esterfunktion als pharmakologisch wesentlichem

Substituenten in Benzoesäure-Derivaten (40). Die Aethylgruppe als Zwischenkette der Aethergruppierung blieb gleich.

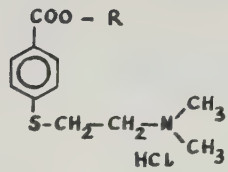
Tabelle 1 (S. 8) gibt einen formelmäßigen Überblick über die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen.

Die Abwandlung von Alkyl-Substituenten ändert den lipophilen Anteil am Gesamtmolekül und damit wesentliche physikalisch-chemische Eigenschaften, welche die Wirkungsweise eines Lokalanästhetikums als Resultante seiner Resorptions-, Verteilungs-, Abbau- und Ausscheidungsverhältnisse beeinflußen (41). Nachdem C. Rohmann und Mitarbeiter (24,28,42,43) erstmalig umfangreiche physiko-chemische Untersuchungen an Lokalanästhetika vorgenommen hatten und hierbei in homologen Reihen gewisse Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung fanden, faßte N. Löfgren (44) seine Studien über den Aufbau brauchbarer Lokalanästhetika in folgendem Grundschema zusammen:

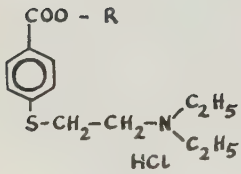
Lipophiler Teil - Zwischenkette - hydrophiler Teil

Hierbei besteht der lipophile Teil aus einem aromatischen oder heterocyclischen Rest, der über eine aliphatische Zwischenkette mit einem tertiären, gelegentlich auch sekundären Amin als hydrophilem Teil verbunden ist. A. Quevauviller (45) weist darauf hin, daß ein wohlausgeglichenes Gleichgewicht zwischen hydrophilem und lipophilem Anteil im Molekül

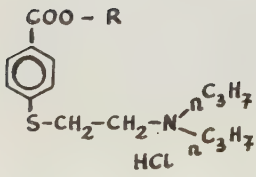
<u>Tabelle 1 :</u> Die Strukturformeln der dargestellten Verbindungen



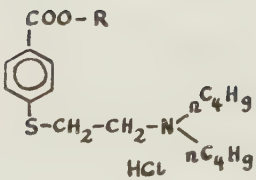
Verbdg.	R
I	$-CH_3$
II	$-C_2H_5$
III	$-{}_nC_3H_7$
IV	$-{}_nC_4H_9$



Verbdg.	R
V	$-CH_3$
VI	$-C_2H_5$
VII	$-{}_nC_3H_7$
VIII	$-{}_nC_4H_9$



Verbdg.	R
IX	$-CH_3$
X	$-C_2H_5$
XI	$-{}_nC_3H_7$
XII	$-{}_nC_4H_9$



Verbdg.	R
XIII	$-CH_3$
XIV	$-C_2H_5$
XV	$-{}_nC_3H_7$
XVI	$-{}_nC_4H_9$

Voraussetzung für eine optimale anästhetische Wirksamkeit ist. Ist der hydrophile Anteil zu groß, so geht diese verloren; überwiegt der lipophile Teil, so ist die Verbindung zu wenig wasserlöslich und wird beim pH-Wert des Blutes teilweise als Base abgeschieden. In dieser Form vermag sie nicht mehr zum Wirkungsort in der Nervenmembran zu diffundieren und kommt damit für eine lokalanästhetische Wirkung kaum noch in Betracht.

Da diese Gleichgewichtsverhältnisse u.a. in der relativen Löslichkeit und der Oberflächenaktivität zum Ausdruck kommen, wurden die Ermittlungen der Verteilungskoeffizienten und der relativen Oberflächenspannungen in den Rahmen dieser Arbeit mit einbezogen und diese mit den physiko-chemischen Eigenschaften des Grundmodells verglichen. Rückschlüsse auf Art und Grad pharmakologischer Wirksamkeit sind allerdings erst dann möglich, wenn man neben der Summe der physikalisch-chemischen Eigenschaften auch die chemische Reaktionsfähigkeit der Verbindungen kennt, welche auf der Elektronenverteilung im Gesamtmolekül beruht und sich in der Bindungsmöglichkeit an den Rezeptor durch van der Waals'sche, Dipol-Dipol- und elektrostatische Kräfte oder über Wasserstoffbrücken äußert. Möglicherweise führen Bindungen von Lokalanästhetika-Kationen an anionische Rezeptorstellen der Membranporen-

ränder oder -oberfläche, der aktiven Trägermoleküle für Na^+ und K^+, der funktionswichtigen Fermente oder der energiereichen Phosphate zur Blockierung der Nervenleitung über eine Abdichtung der Nervenzellmembran (46).

In homologen Reihen können sich die physikalisch-chemischen Eigenschaften von lokalanästhetisch wirksamen Verbindungen sowohl im Sinne einer günstigen pharmakologischen Wirkung als auch in entgegengesetzter Richtung ändern. Eine maximale Wirksamkeit ist dann zu erwarten, wenn die verschiedenen Effekte physiko-chemischer Natur in optimaler Kombination vorliegen.

Solange dieser Komplex wesentlicher Einzelfakten nicht in seiner Gesamtheit experimentell abgesichert ist, bleiben auf dem Gebiete der Lokalanästhetika die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischen Eigenschaften und pharmakologischer Wirksamkeit im wesentlichen auf homologe Reihen beschränkt.

2 Chemischer Teil

2.1 Allgemeines

2.1.1 Darstellung der Dialkylaminoaethanole

A. Ladenburg (47) beschrieb als erster die Darstellung von Aminoalkoholen mit tertiärem Stickstoff durch Umsetzung von sekundären Aminen mit Aethylenchlorhydrin; allerdings entstehen hierbei auch quarternäre Ammoniumsalze. Diese Nebenreaktion kann man umgehen, wenn man zur Bindung des entstehenden Chlorwasserstoffs einen Aminüberschuß von einem Mol verwendet (48,49) oder das Chlorhydrin allmählich in das siedende Amin (30 - 35% Überschuß) einträgt (50). E.Hennig und H. Haendler (51) erhitzten im Bombenrohr aequimolare Mengen sekundäres Amin und Aethylenchlorhydrin 15 Stunden bei 120° und erhielten die Chlorhydrate der Aminoalkohole.

Eine weitere Methode ist von L. Knorr (52,53) angegeben worden: er brachte sekundäres Amin und Aethylenoxyd in aequimolarem Verhältnis zur Reaktion, die durch Zusatz geringer Wassermengen (54) oder n-Salzsäure (55)

wesentlich beschleunigt werden kann und bereits bei Zimmertempartur eintritt.
ß-Dimethylaminoaethanol wurde nach einem Patent der E.I. du Pont de Nemours u. Co (56) auf dem Wege der reduktiven Alkylierung dargestellt, welche erstmalig von R. Leuckart (57) beschrieben und von O. Wallach (58), W. Eschweiler (59) und H.T. Clark(60) modifiziert worden ist.

Die zur Synthese von Dipropyl- und Dibutylaminoaethanol (50) erforderlichen sekundären Amine - Di -n-propylamin und Di-n-butylamin - konnten nach einem von E.B. Vliet (51) für Diallylamin angegebenen Verfahren gewonnen werden.

2.1.2 Darstellung der Di-n-alkylaminoaethylchlorid-hydrochloride.

Die Darstellung der ß-Dialkylaminoaethylchlorid-hydrochloride erfolgt gewöhnlich durch Umsetzung aequimolarer Mengen an Dialkylaminoaethanol und Thionylchlorid in Chloroform (62,63,64,65) oder Benzol (66, 67,68). Läßt man Thionylchlorid in geringem Überchuß ohne Lösungsmittel einwirken, so erhält man Ausbeuten zwischen 91 und 94% (69).

2.1.3 Darstellung der 4-Mercaptobenzoesäure

Hierzu sind in der Literatur im wesentlichen drei Wege beschrieben worden.
S. Smiles und D.C. Harrison (70) gelangten vom p-Toluol- über das p-Benzoesäuresulfonsaure Natrium zum p-Benzoesäuresulfochlorid, welches mit Zinkstaub in Salzsäure bzw. Eisessig über die Sulfinsäure zur 4-Mercaptobenzoesäure reduziert wurde. Durch Modifizierung der Reduktionsstufe konnten D. Bramley und H.N. Chamberlain (71) die Ausbeute erheblich steigern.

Der zweite Weg besteht in der Umsetzung von diazotierter p-Aminobenzoesäure mit Natriumdisulfid zur p-Dithiobenzoesäure,deren Reduktion mit Eisenpulver in konzentrierter Sodalösung (72), Zinkstaub in Eisessig (73), Natriumsulfid (74) oder Natriumdithionit (75) in alkalischer Lösung ebenfalls zur 4-Mercaptobenzoesäure führt.

Die Einführung einer Mercaptofunktion in den Kern durch Umsetzung aromatischer Diazoniumverbindungen mit K-aethylxanthogenat und Verseifung des Xanthogensäureesters zum Thiol - bzw. reduktive Spaltung mit Lithiumaluminiumhydrid, in Fällen sterischer Behinderung das Mittel der Wahl (76) - ist erstmalig von R. Leuckart (77) beschrieben und von verschiedenen Autoren (75,78, 79, 80) auch zur Darstellung von 4-Mercaptobenzoesäure

benutzt worden.
J.R. Cox und Mitarbeiter (81) haben den Reaktionsablauf der Leuckart'schen Thiophenol-Synthese eingehend untersucht. Danach bildet sich aus der neutralisierten Diazoniumsalzverbindung auf Zugabe einer K-aethylxanthogenat-Lösung in der Kälte ein festes Diazoxanthogenat $Ar - N_2 - S - CS - OC_2H_5$, welches sich oberhalb 60° zersetzt. Neben dem erwünschten Arylaethylxanthogenat $Ar - S - CS - OC_2H_5$ entstehen hierbei noch Aryldithiolcarbonat $(ArS)_2\ CO$ und Aethylaethylxanthogenat $C_2H_5 - S - CS - OC_2H_5$ als weitere Reaktionsprodukte, die allerdings bei alkalischer Hydrolyse kein Thiol ergeben und daher nur in möglichst niedriger Ausbeute vorliegen dürfen - was man durch einen 2,1 molaren Überschuß an K-aethylxanthogenat erreichen kann.

In dieser modifizierten Form wurde ein von L. Katz und Mitarbeitern (65) beschriebenes Verfahren zur Darstellung von 4-Mercaptobenzoesäure benutzt.
Da in der Literatur über das p-Carboxyphenylaethylxanthogenat $HOOC - C_6H_4 - S - CS - OC_2H_5$ lediglich pharmakologische Angaben vorliegen - Bakterienhemmung in vitro (82) - und im übrigen auf R. Leuckart (77) verwiesen wird, wurde der schwerlösliche rohe Arylxanthogensäureester nach dem Soxhlet-Verfahren mit Alkohol herausgelöst, aus Alkohol/Wasser umkristallisiert und durch Schmelzpunkt und Elementaranalyse

charakterisiert.

Die bei der alkalischen Hydrolyse des p-Carboxyphenylaethylxanthogenates entstehende p-Mercaptobenzoesäure wird in gelöstem oder feuchtem Zustand an der Luft leicht zur Dithiobenzoesäure oxydiert und kann daher auch nicht durch Umkristallisieren gereinigt werden (83).
Nach beendeter Verseifung des Xanthogensäureesters wurde Natriumdithionit zugesetzt, um die bei der Hydrolyse gebildeten Disulfide quantitativ in die Thiole zu überführen. Die Isolierung der 4-Mercaptobenzoesäure erfolgte durch Ausfällen mit Salzsäure, rasches Absaugen und Auswaschen des Niederschlages bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers.
Der Rückstand wurde noch feucht in absolutem Alkohol/absolutem Aether gelöst, die wässrige Phase abgetrennt und die organische Schicht sorgfältig getrocknet. Vorsichtiges Abdestillieren des Lösungsmittels bei möglichst niedriger Badtemperatur und Trocknung des Rückstandes im Vakuum ergab reine 4-Mercaptobenzoesäure.

Auf diese Weise konnte eine Reinigung des Rohproduktes durch Überführung in den Methylester und anschließende Verseifung (78,79) oder durch Vakuumsublimation (83) umgangen werden.

2.1.4 Darstellung der 4-Dialkylaminoaethyl-mercaptobenzoesäuren.

Die Veraetherung aromatischer Thiole mit tertiären Aminoalkoholen wurde in den ersten Literaturbeschreibungen (84,85) noch stufenweise vorgenommen. So ergaben unsubstituierte Mercaptoverbindungen - Thiophenol (84) oder 3-Thiophenthiol (85) mit Aethylenchlorhydrin ß-Hydroxyaethylarylsulfide (86), welche mit Thionylchlorid zu ß-Chloraethylarylsulfiden (87) umgesetzt wurden, die dann mit sekundären Aminen zu Dialkylaminoaethylarylsulfiden reagierten.

In späteren Literaturangaben (40,88,89) werden Aminoaethylarylthioaether durch direkte Umsetzung substituierter aromatischer Thiole mit Dialkylaminoaethylchloriden oder -hydrochloriden in alkalischer Lösung (Kaliumhydroxyd, Kaliumcarbonat, Natriummethylat) dargestellt, mit Aether isoliert und als Hydrochloride abgeschieden. Diese Verfahren lassen sich jedoch nicht anwenden, wenn eine freie Carboxylgruppe als Substituent vorhanden ist.
In diesem Falle eignet sich ein Patent der American Cyanamid Company (90): man erhält aus äquimolaren Mengen Mercaptobenzoesäure, Dialkylaminoaethylchloridhydrochlorid und Natriummethylat in absolutem Alkohol direkt die Hydrochloride der Dialkylaminoaethyl - mercaptobenzoesäuren. Dieses Verfahren ergab in modi-

fizierter Form (siehe später) bei der Veraetherung von 4-Mercaptobenzoesäure zufriedenstellende Ausbeuten.

2.1.5 Darstellung der 4-Dialkylaminoaethylmercaptobenzoesäureester.

Die Veresterung der Dialkylaminoaethylmercaptobenzoesäuren erfolgte bei den Verbindungen I - IV (siehe S.8) durch Einwirken von Thionylchlorid, Einengung der Lösung bis zur Abscheidung des festen Säurechlorids und anschließendes Erhitzen mit dem jeweils benötigten Alkohol im Überschuß (90). Die Verbindungen V - XVI ergaben hierbei schmierige und dunkel gefärbte Produkte. Sie wurden deshalb nach P. Friedländer (91) verestert, aus der eingeengten und alkalisierten Lösung mit Aether aufgenommen und als Hydrochloride abgeschieden.

2.1.6 Charakterisierung und Analyse der Verbindungen

Die Identifizierung aller in dieser Arbeit neu synthetisierten Verbindungen erfolgte durch die Gehaltsbestimmungen des Stickstoffs nach Kjeldahl (Tashiro-Mischindikator), des Schwefels nach Wickbold und des Chlorids nach Fajans (92) - mit n/10 Silbernitratlö-

sung und Fluorescein als Indikator.
Mit einem Schwefelsäure-Schmelzpunktapparat nach Thiele wurden die Schmelzpunkte ermittelt. Diese dienten auch zur Charakterisierung der Aminothioaether und -ester als Hydrochloride und Pikrate, die aus 10^{-1} molaren Lösungen gebildet und aus Aethanol/Wasser umkristallisiert wurden. Die Pikrate der Verbindungen XII, XV und XVI blieben ölig; sie wurden nach gründlicher Reinigung zur Analyse verwendet. Die Ermittlung der Brechungsindices erfolgte mit einem Abbé-Refraktometer. Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

2.2 Praeparativer Teil

2.2.1 Darstellung der ß-Di-n-alkylaminoaethanole

2.2.1.1 ß-Dimethylaminoaethanol

Nach einem Patent der E.I. du Pont de Nemours (56)

61 gr (1 Mol) ß-Aminoaethanol wurden unter Kühlung mit 60 gr (2 Mol) Paraformaldehyd, sodann mit 110 gr Ameisensäure (85%) versetzt und bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf dem Wasserbad erwärmt.
Nach Reaktion mit weiteren 15 gr (0,5 Mol) Paraformaldehyd wurde Benzol zugesetzt, das gebildete Wasser

durch azeotrope Destillation entfernt und der Rückstand sorgfältig fraktioniert.

Ausbeute: 29,8 gr = 34% d. Th.

K_{p760} 131 - 135° Lit.(56) K_{p760} 130 - 134°

$n_D^{20°}$ 1,4298

2.2.1.2 <u>ß-Diaethylaminoaethanol</u>

Aus dem Handel bezogen; verwendet wurde eine Fraktion vom Kp_{13} = 57° Lit.(47) Kp_{760} 161°

(93) Kp_{35} 75°

$n_D^{20°}$ 1,4411

2.2.1.3 <u>ß-Di-n-propylaminoaethanol</u>

Darstellung über Di-n-propylcyanamid und Di-n-propylamin nach einem von E.B. Vliet (61) in den Org.Synth.Coll.Vol.<u>1</u>, 195 (1937) beschriebenem Verfahren für Diallylamin.

a.) <u>Di-n-propylcyanamid</u>

200 gr (1,4 Mol) Calciumcyanamid wurden in Eiswasser suspendiert, mit einer Lösung von 110 gr (2,75 Mol)

NaOH in 200 ml Wasser 1 Stunde unterhalb 25° (Dimerisation!) gerührt und mit 386 gr (3,14 Mol) n-Propylbromid und 660 ml Aethanol 2 1/2 Stunden am Rückfluß zur Reaktion gebracht. Das eingeengte Filtrat wurde mit Benzol extrahiert, sorgfältig getrocknet und im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 136,5 gr = 43,4 % d.Th. (bezogen auf Calciumcyanamid)

Kp_{11} 91 - 93° Lit. (94) Kp_{15} 100°

b.) Di-n-propylamin

Eine Mischung von 126 gr (1 Mol) Di-n-propylcyanamid, 150 gr (1,5 Mol) konz. Schwefelsäure und 460 ml Wasser wurde am Rückfluß 6 Stunden erhitzt. Das gebildete Amin wurde sodann durch eine Lösung von 240 gr (6 Mol) Natriumhydroxyd in 440 ml Wasser freigesetzt, abdestilliert, nach Zusatz von festem Kaliumhydroxyd vom Wasser abgetrennt, getrocknet und durch Destillation gereinigt.

Ausbeute: 73 gr = 72,3% d.Th.

Kp_{760} 109 - 111° Lit. (95) Kp_{751} 108°

c.) Di-n-propylaminoaethanol

Nach B. Samdahl und Chr. F. Weider (50) 63,4 gr (0,64 Mol, 35% Überschuß) Di-n-propylamin

wurden zum Sieden erhitzt, im Verlaufe einer Stunde mit 40,2 gr (0,5 Mol) Aethylenchlorhydrin versetzt und im Ölbad 3 Stunden auf 160° gehalten (Kontrolle durch eintauchendes Thermometer). Das Reaktionsgemisch erstarrte bei etwa 50°; es wurde mit einer Lösung von 32 gr (0,8 Mol) Natriumhydroxyd in 50 ml Wasser versetzt, ausgefallenes Natriumchlorid mit wenig Wasser in Lösung gebracht und diese zuerst mit 150 ml, dann mit je 100 ml Benzol dreimal ausgeschüttelt. Nach Trocknung und Einengung der organischen Schicht wurde der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Aus dem Vorlauf konnten 9 gr Di-n-propylamin zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 49 gr = 67,6 % d.Th. (bezogen auf Aethylenchlorhydrin)

Kp_{13} 80 - 81° Lit.(54) Kp_{748} 195 - 196°

(55) Kp_{20} 90 - 92°

2.2.1.4 <u>ß-Di-n-butylaminoaethanol</u>

Darstellung analog ß-Di-n-propylaminoaethanol

a.) <u>Di-n-butylcyanamid</u>:

aus 200 gr (1,4 Mol) Calciumcyanamid und 430 gr (3,14 Mol) n- Butylbromid.

Ausbeute: 166 gr = 43,1 % d.Th. (bezogen auf Calciumcyanamid)

Kp_{11} 117 - 118° Lit.(61) Kp_{35} 147 - 151°

b.) Di-n-butylamin:

aus 154 gr (1 Mol) Di-n-butylcyanamid

Ausbeute: 97,5 gr = 75,6% d.Th.

Kp_{760} 158 - 160° Lit. (95) Kp_{761} 159°

c.) Di-n-butylaminoaethanol:

aus 85,2 gr (0,66 Mol, 35% Überschuß) Di-n-butylamin und 41 gr (0,51 Mol) Aethylenchlorhydrin; 3 Stunden bei 170°.

Ausbeute: 60,5 gr = 68,7% d.Th. (bezogen auf Aethylenchlorhydrin)

Kp_{13} 107 - 108° Lit.(55) Kp_{10} 104°
$n_D^{20°}$ 1,4442

2.2.2 Darstellung der ß-Di-n-alkylaminoaethylchlorid-hydrochloride

2.2.2.1 ß-Dimethylaminoaethylchlorid-hydrochlorid

Nach J.H. Burckhalter, V.C. Stephens und L.A.R.Hall (69)

84 gr (0,94 Mol) ß-Dimethylaminoaethanol wurden im Verlaufe einer Stunde tropfenweise zu 117 gr (0,98 Mol)

frisch über Chinolin destilliertem Thionylchlorid im Eisbad zugegeben; anschließend wurde eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Der braune, halbfeste Schlamm wurde in 400 ml absolutem Alkohol gelöst, mit Aktivkohle aufgekocht, heiß filtriert und zur Kristallisation gebracht. Durch Einengung der Mutterlauge auf ein Drittel ihres Ausgangsvolumens konnte eine zweite Fraktion erhalten werden. Durch Umkristallisation aus absolutem Alkohol wurde das Hydrochlorid gereinigt und über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Ausbeute: 123,5 gr = 90,9% d.Th.
Fp 201 - 203° Lit.(69) Fp 201,5 - 203°

2.2.2.2 <u>ß-Diaethylaminoaethylchlorid-hydrochlorid</u>
Nach einem Patent der I.G. Farbenindustrie (65)

In die eisgekühlte Lösung von 117 gr (1 Mol) Diaethylaminoaethanol in 200 ml Chloroform wurde unter Rühren trockenes Salzsäuregas bis zur vollständigen Bildung des Hydrochlorides eingeleitet - erkennbar am schlagartigen Verschwinden der Nebel über der Flüssigkeitsoberfläche. Bei Zimmertemperatur konnte dann ohne wesentliche Erwärmung rasch

eine Lösung von 130 gr (1,1 Mol) frisch über Chinolin destilliertem Thionylchlorid in 90 ml Chloroform zugetropft werden. Unter weiterem Rühren wurde 1,5 Stunden auf 40° erwärmt, anschließend das Chloroform mit dem restlichen Thionylchlorid im Vakuum abgezogen. Zum kristallinen Rückstand wurden nacheinander je 50 ml Chloroform und Aethanol gegeben und diese erneut abgezogen. Durch einmaliges Umkristallisieren konnte das Hydrochlorid gereinigt und zuletzt über Phosphorpentoxyd getrocknet werden.

Ausbeute: 155 gr = 90,1 % d. Th.
Fp 209 - 211° Lit.(63) Fp 210 - 211°

2.2.2.3 <u>ß-Di-n-propylaminoaethylchlorid-hydrochlorid</u>

Nach A. Burger und Mitarbeitern (67)

Zur eisgekühlten Lösung von 72,5 gr (0,5 Mol) Di-n-propylaminoaethanol in 100 ml absolutem Benzol wurde im Verlauf von 2 Stunden unter Rühren eine Lösung von 60 gr (0,5 Mol) frisch über Chinolin destilliertem Thionylchlorid in 120 ml absolutem Benzol zugetropft und die Mischung anschließend 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wurde das Benzol im Vakuum abdestilliert, der schwarzbraune Rückstand in 100 ml absolutem Benzol gelöst und erneut im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, in 100 ml abso-

luten Benzol gelöst, wurde dann mit Aktivkohle aufgekocht, heiß filtriert und bis zur beginnenden Trübung mit absolutem Aether versetzt. Durch Umkristallisieren aus absolutem Aethanol/absolutem Aether (96) konnten Kristalle erhalten werden, die nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd nicht hygroskopisch waren.

Ausbeute: 86,5 gr = 86,5% d.Th.
Fp 122 - 124° Lit.(96) Fp 123 - 124°

2.2.2.4 <u>ß-Di-n-butylaminoaethylchlorid-hydrochlorid</u>

Darstellung wie bei ß-Di-n-propylaminoaethylchlorid-hydrochlorid beschrieben: von 86,5 gr (0,5 Mol) ß-Di-n-butylaminoaethanol ausgehend, aus absolutem Benzol/Aether (67) umkristallisiert.

Ausbeute: 100,5 gr = 88% d.Th.
Fp 86 - 87° Lit.(97) Fp 86 - 88°

2.2.3 <u>Darstellung der 4-Mercaptobenzoesäure</u>

In Anlehnung an L. Katz und Mitarbeiter (75)

2.2.3.1 <u>p-Carboxyphenylaethylxanthogenat</u>

Eine eisgekühlte Lösung von 34,3 gr (0,25 Mol) p-Aminobenzoesäure, 10 gr (0,25 Mol) Natriumhydroxyd und 17,3 gr (0,25 Mol) Natriumnitrit in 300 ml Wasser wurde unter Rühren in 70 ml konzentrierte Salzsäure und 100 gr Eis eingetropft, wobei die Temperatur durch ein Eisbad und gelegentliche Eiszugabe zwischen 0 und 5° gehalten wurde. Anschließend wurde noch 1/2 Stunde gerührt, dann die Diazoniumsalzlösung mit Kaliumazetat neutralisiert und in dünnem Strom unter kräftigem Rühren zur eisgekühlten Lösung von 85 gr (0,53 Mol; 2,1 molarer Überschuß) Kaliumaethylxanthogenat in 300 ml Wasser gegeben. Hierbei bildete sich ein gelbes Diazoxanthogenat, welches sich bei allmählicher Erwärmung auf dem Wasserbad unter heftiger Stickstoff-Entwicklung zersetzte. Bei 80° lag eine klare rotbraune Lösung vor, die nach dem Abkühlen mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 eingestellt wurde. Der hellbraune Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gründlich ausgewaschen und getrocknet. Infolge seiner Schwerlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln wurde das rohe Xanthogenat mit Hilfe des Soxhlet-Verfahrens durch Alkohol eluiert, nach Zusatz von heißem Wasser bis zur beginnenden Trübung zur Kristallisation gebracht und

aus Aethanol/Wasser gereinigt.

Ausbeute: 43,5 gr = 72 % d.Th.

$C_{10}H_{10}O_3S_2$ Mol.Gew. 242,3

Fp 156 - 158°

Analyse:		berechnet	gefunden
	C	49,57 %	49,60 %
	S	26,47 %	26,43 %

2.2.3.2 4-Mercaptobenzoesäure

36,4 gr (0,15 Mol) p-Carboxyphenylaethylxanthogenat, 18 gr (0,45 Mol) Natriumhydroxyd und 300 ml Wasser wurden 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, anschließend mit 17,4 gr (0,1 Mol) Natriumdithionit versetzt und 10 Minuten auf 90° gehalten. Die Lösung wurde heiß filtriert, abgekühlt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Der cremefarbene Niederschlag wurde schnell abgesaugt, gut ausgewaschen, noch feucht in 50 ml absolutem Aethanol suspendiert und in 500 ml absolutem Aether gelöst. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, die organische Schicht mit wenig Wasser gewaschen und sorgfältig über frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach vorsichtigem Abdestillieren des Lösungsmittels bei möglichst niedriger Badtemperatur blieb reine 4-Mercaptobenzoesäure zurück, die im Vakuumexsiccator getrocknet und

aufbewahrt wurde.

Ausbeute: 21,5 gr = 93,5 % d.Th.
Fp 218 - 220° Lit. (72) Fp 219°

2.2.4 Darstellung der 4-Di-n-alkylaminoaethylmercapto-benzoesäure-hydrochloride

In Anlehnung an ein Patent der American Cyanamid Company, übertragen von W.B. Wright, Jr.(90)

2.2.4.1 4-Dimethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid

15,4 gr 4-Mercaptobenzoesäure (0,1 Mol) wurden in eine Lösung von 2,3 gr (0,1 Mol) Natrium in 100 ml absolutem Aethanol eingetragen, 1/2 Stunde gerührt und tropfenweise mit einer Lösung von 14,4 gr (0,1 Mol) ß-Dimethylaminoaethylchlorid-hydrochlorid in 100 ml absolutem Aethanol versetzt. Die Mischung wurde eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur, anschließend 2 Stunden am Rückfluß gerührt, noch heiß filtriert und im Vakuum zur Sirupdicke eingeengt. Auf Zusatz von Aceton bildete sich ein kristalliner Niederschlag, der abgesaugt, mit Aceton ausgewaschen, in wenig absolutem Aethanol gelöst und durch vorsichtige Zugabe von absolutem Aether bis zur beginnenden Trübung im Eisschrank erneut zur Kristallisation gebracht wurde.

Ausbeute: 14 gr = 53,7 % d.Th.

$C_{11}H_{15}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 261,8

Fp 190 - 191,5° Pikrat: Fp 227 - 228°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	5,35 %	5,35 %
	S	12,25 %	12,29 %
	Cl	13,54 %	13,52 %

2.2.4.2 <u>4-Diaethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid</u>

Darstellung wie oben beschrieben: aus 15,4 gr (0,1 Mol) 4-Mercaptobenzoesäure und 17,2 gr (0,1 Mol) ß-Diaethylaminoaethylchlorid-hydrochlorid.

Ausbeute: 16 gr = 55,2 % d.Th.

$C_{13}H_{19}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 289,8

Fp 143 - 145° Pikrat: Fp 182°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	4,83 %	4,81 %
	S	11,06 %	11,10 %
	Cl	12,23 %	12,26 %

2.2.4.3 <u>4-Di-n-propylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid</u>

Darstellung wie oben beschrieben: aus 15,4 gr (0,1 Mol) 4-Mercaptobenzoesäure und 20 gr (0,1 Mol) ß-Di-n-

propylaminoaethylchlorid-hydrochlorid.

Ausbeute: 16,8 gr = 52,9 % d.Th.

$C_{15}H_{23}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 317,9

Fp 172 - 174° Pikrat: Fp 173 - 174°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	4,41 %	4,43 %
	S	10,09 %	10,05 %
	Cl	11,15 %	11,20 %

2.2.4.4 <u>4-Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid</u>

Darstellung wie oben beschrieben: aus 15,4 gr (0,1 Mol) 4-Mercaptobenzoesäure und 22,8 gr (0,1 Mol) ß-Di-nbutylaminoaethylchlorid-hydrochlorid.

Ausbeute: 18,5 gr = 53,5 % d. Th.

$C_{17}H_{27}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 345,9

Fp 147 - 148,5° Pikrat: Fp 159 - 160°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	4,05 %	4,04 %
	S	9,27 %	9,29 %
	Cl	10,25 %	10,28 %

2.2.5 <u>Darstellung der 4-Di-n-alkylaminoaethyl-mercaptobenzoesäureester-hydrochloride</u>

2.2.5.1 <u>4-Dimethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-methylester-hydrochlorid</u>

Nach W. B. Wright, Jr.(90)

10,5 gr (0,04 Mol) 4-Dimethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 9,5 gr (0,08 Mol) frisch über Chinolin destilliertes Thionylchlorid wurden eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen, eine weitere Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und bis zur Abscheidung des Säurechlorids im Vakuum eingedampft. Die Esterbildung erfolgte durch Erhitzen des Säurechlorids mit 105 ml (zehnfache Volumenmenge) absolutem Methanol. Nach Einengung der Lösung konnte der Ester als Hydrochlorid zur Kristallisation gebracht und aus absolutem Aethanol/Aether gereinigt werden.

Ausbeute: 9,3 gr = 84,1 % d.Th.

$C_{12}H_{17}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 275,8

Fp 168 - 169,5° Pikrat: Fp 191 - 192°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	5,08 %	5,04 %
	S	11,63 %	11,68 %
	Cl	12,86 %	12,89 %

2.2.5.2 <u>4-Dimethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-aethylester-hydrochlorid (II)</u>

Wie oben beschrieben: aus 10,5 gr (0,04 Mol)

4-Dimethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 100 ml absolutem Aethanol.

Ausbeute: 9,9 gr = 85,4 % d. Th.

$C_{13}H_{19}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 289,8

Fp 159 - 161° Pikrat: Fp 166 - 167°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	4,83 %	4,85 %
S	11,06 %	11,07 %
Cl	12,23 %	12,25 %

2.2.5.3 <u>4-Dimethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-propylester-hydrochlorid (III)</u>

Wie oben beschrieben: aus 10,5 gr (0,04 Mol) 4-Dimethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 105 ml n-Propanol.

Ausbeute: 10 gr = 82,7 % d. Th.

$C_{14}H_{21}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 303,9

Fp 128 - 129,5° Pikrat: Fp 134 - 135°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	4,61 %	4,60 %
S	10,55 %	10,59 %
Cl	11,67 %	11,70 %

2.2.5.4 <u>4-Dimethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-butylester-hydrochlorid (IV)</u>

Wie oben beschrieben: aus 10,5 gr (0,04 Mol) 4-Dimethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 105 ml n-Butanol.

Ausbeute: 10,4 gr = 81,9 % d.Th.

$C_{15}H_{23}O_2SN$-HCl Mol.Gew. 317,9

Fp 127 - 128,5° Pikrat: Fp 95°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	4,41 %	4,41 %
	S	10,09 %	10,10 %
	Cl	11,15 %	11,16 %

2.2.5.5 <u>4-Diaethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-methylester-hydrochlorid (V)</u>

Nach P. Friedländer (81)

Eine Lösung von 11,6 gr (0,04 Mol) 4-Diaethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid in 115 ml absolutem Methanol wurde unter Einleiten von trockenem Salzsäuregas 12 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde unter Kühlung mit 30%iger Natronlauge alkalisiert, mit Aether ausgeschüttelt, sodann die aetherische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und sorgfältig ge-

trocknet. Durch vorsichtige Zugabe von Salzsäure-Aether konnte der Ester als Hydrochlorid kristallin zur Abscheidung gebracht und aus absolutem Aethanol/Aether gereinigt werden.

Ausbeute: 9.8 gr = 81 % d.Th.

$C_{14}H_{21}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 303,9

Fp 146 - 148° Pikrat: Fp 143 - 144°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	4,61 %	4,59 %
S	10,55 %	10,51 %
Cl	11,67 %	11,72 %

2.2.5.6 <u>4-Diaethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-aethylester-hydrochlorid (VI)</u>

Wie oben beschrieben: aus 11,6 gr (0,04 Mol) 4-Diaethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 115 ml absolutem Aethanol.

Ausbeute: 10,6 gr = 83,5 % d. Th.

$C_{15}H_{23}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 317,9

Fp 125 - 127° Pikrat: Fp 129 - 130°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	4,41 %	4,40 %
S	10,09 %	10,12 %
Cl	11,15 %	11,19 %

2.2.5.7 <u>4-Diaethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-propylester-hydrochlorid (VII)</u>

Wie oben beschrieben: aus 11,6 gr (0,04 Mol) 4-Diaethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 115 ml n-Propanol.

Ausbeute: 10,5 gr = 79,1 % d.Th.

$C_{16}H_{25}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 331,9

Fp 89,5 - 91° Pikrat: Fp 63 - 64°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	4,22 %	4,20 %
S	9,66 %	9,65 %
Cl	10,68 %	10,75 %

2.2.5.8 <u>4-Diaethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-butylester-hydrochlorid (VIII)</u>

Wie oben beschrieben: aus 11,6 gr (0,04 Mol) 4-Diaethylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 115 ml n-Butanol.

Ausbeute: 10,6 gr = 76, 6 % d. Th.

$C_{17}H_{27}O_2NS$-HCl Mol. Gew. 345,9

Fp 79 - 80° Pikrat: Fp 61°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	4,05 %	4,08 %
S	9,27 %	9,33 %
Cl	10,25 %	10,34 %

2.2.5.9 <u>4-Di-n-propylaminoaethylmercaptobenzoesäure-methylester-hydrochlorid (IX)</u>

Wie oben beschrieben: aus 12,7 gr (0,04 Mol) 4-Di-n-propylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 125 ml absolutem Methanol.

Ausbeute: 10,9 gr = 82,1 % d. Th.

$C_{16}H_{25}O_2NS$-HCl Mol. Gew. 331,9

Fp 128 - 130° Pikrat: Fp 116 - 117°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	4,22 %	4,24 %
	S	9,66 %	9,70 %
	Cl	10,68 %	10,73 %

2.2.5.10 <u>4-Di-n-propylaminoaethylmercaptobenzoesäure-aethylester-hydrochlorid (X)</u>

Wie oben beschrieben: aus 12,7 gr (0,04 Mol) 4-Di-n-propylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 125 ml absolutem Aethanol.

Ausbeute: 11,5 gr = 83,2 % d. Th.

$C_{17}H_{27}O_2NS$-HCl Mol. Gew. 345,9

Fp 135 - 137° Pikrat: Fp 83 - 84°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	4,05 %	4,04 %
	S	9,27 %	9,30 %
	Cl	10,25 %	10,31 %

2.2.5.11 <u>4-Di-n-propylaminoaethylmercaptobenzoesäure-propylester-hydrochlorid (XI)</u>

Wie oben beschrieben: aus 12,7 gr (0,04 Mol) 4-Di-n-propylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 125 ml n- Propanol.

Ausbeute: 11,2 gr = 77,8 % d. Th.

$C_{18}H_{29}O_2NS$-HCl Mol. Gew. 360

Fp 89,5 - 91° Pikrat: Fp 57 - 58°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	3,89 %	3,90 %
	S	8,91 %	8,94 %
	Cl	9,85 %	9,88 %

2.2.5.12 <u>4-Di-n-propylaminoaethylmercaptobenzoesäure-butylester-hydrochlorid (XII)</u>

Wie oben beschrieben: aus 12,7 gr (0,04 Mol) 4-Di-n-propylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 125 ml n- Butanol.

Ausbeute: 11,2 gr = 74,9 % d. Th.

$C_{19}H_{31}O_2NS$-HCl Mol. Gew. 374

Fp 87,5 - 89°

Analyse:		berechnet	gefunden
	N	3,75 %	3,80 %
	S	8,57 %	8,61 %
	Cl	9,48 %	9,57 %

2.2.5.13 <u>4-Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäure-methylester-hydrochlorid (XIII)</u>

Wie oben beschrieben: aus 13,8 gr (0,04 Mol) 4-Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 140 ml absolutem Methanol.

Ausbeute: 11,6 gr = 80,6 % d. Th.

$C_{18}H_{29}O_2NS$-HCl Mol. Gew. 360

Fp 121 - 123° Pikrat: Fp 71 - 72°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	3,89 %	3,87 %
S	8,91 %	8,93 %
Cl	9,85 %	9,91 %

2.2.5.14 <u>4-Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäure-aethylester-hydrochlorid (XIV)</u>

Wie oben beschrieben: aus 13,8 gr (0,04 Mol) 4-Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 140 ml absolutem Aethanol.

Ausbeute: 12,3 gr = 82,2 % d.Th.

$C_{19}H_{31}O_2NS$-HCl Mol. Gew. 374

Fp 106 - 108° Pikrat: Fp 61°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	3,75 %	3,76 %
S	8,57 %	8,59 %
Cl	9,48 %	9,52 %

2.2.5.15 <u>4-Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäure-propylester-hydrochlorid (XV)</u>

Wie oben beschrieben: aus 13,8 gr (0,04 Mol) 4-Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäur hydrochlorid und 140 ml n-Propanol.

Ausbeute: 11,8 gr = 76 % d. Th.

$C_{20}H_{33}O_2NS$-HCl Mol. Gew. 388

Fp 92,5 - 94°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	3,61 %	3,63 %
S	8,26 %	8,27 %
Cl	9,14 %	9,22 %

2.2.5.16 <u>4-Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäure-butylester-hydrochlorid (XVI)</u>

Wie oben beschrieben: aus 13,8 gr (0,04 Mol) 4-Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäure-hydrochlorid und 140 ml n-Butanol.

Ausbeute: 11,7 gr = 72,8 % d. Th.

$C_{21}H_{35}O_2NS$-HCl Mol.Gew. 402

Fp 60 - 62°

Analyse:	berechnet	gefunden
N	3,48 %	3,50 %
S	7,98 %	8,01 %
Cl	8,82 %	8,91 %

3 Physikalisch - chemischer Teil

3.1 Die Oberflächenaktivität

3.1.1 Einleitung

Die physiologische Wirkung eines Pharmakons als Summe seiner Resorptions-, Verteilungs-, Abbau- und Ausscheidungsverhältnisse steht in enger Beziehung zu seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften. So basiert die Haftdrucktheorie der Narkose nach J. Traube (98) auf experimentell ermittelten Zusammenhängen zwischen Wirkungsstärke und Oberflächenaktivität an der Lipoproteid-Schicht der Zellmembran, wo eine Adsorption von Stoffen stattfindet, welche zur Aufrechterhaltung des Stoffwechsels notwendig sind. Die auf Modellversuchen von O. Warburg (99) fußende Erklärung, daß stärker oberflächenaktive Verbindungen weniger aktive Stoffe aus der Grenzschicht verdrängen (100, 101), führte zur Adsorptionstheorie, nach der bestimmte Stoffwechselprozesse parallel zur Oberflächenaktivität des Narkotikums reversibel unterbunden - "narkotisiert" - werden.

Nach neueren Anschauungen (102) äußert sich die Oberflächenaktivität narkotisch wirksamer Verbindungen in einer Herabsetzung der Hydratation der Membranoberfläche und damit ihrer Permeabilität.

Diese Ergebnisse stehen in enger Beziehung zur Wirkungsweise lokalanästhetisch wirksamer Verbindungen, welche bekanntlich die Reizleitung afferenter Nerven an den Ranvier'schen Schnürringen in kurzer Zeit unterbinden (103). R. Adams und Mitarbeiter (104) übertrugen als erste die Adsorptionstheorie auch auf Lokalanästhetika und stellten bei homologen Reihen von p-Aminobenzoesäurealkylestern eindeutige Zusammenhänge zwischen Oberflächenaktivität, Lipoidlöslichkeit und pharmakologischer Wirkung fest. L. Tammelin und N. Löfgren (8) sowie J.Cr. Skou (9) konnten später zeigen (siehe Einleitung), daß sich die Lokalanästhetika - Moleküle an den Ranvier-Knoten in der Lipoidschicht der Membranen verankern, wodurch die Poren-Durchmesser verkleinert werden. Dieser Vorgang hat eine Abdichtung der Membranen und damit die Stabilisierung der Kationen-Verteilung auf beiden Seiten zur Folge : die Reizleitung des Nerven ist somit unterbunden.

Die Parallelität zwischen Oberflächenaktivität und Wirkungskonzentration in homologen Reihen lokalanästhetisch wirksamer Verbindungen ist durch zahlreiche Untersuchungen (105) bestätigt worden. Hierbei muß man allerdings berücksichtigen, daß die Löslichkeit zu den höheren Homologen hin unter physiologischen Bedingungen stark abnimmt, mithin der Anteil an

ausgefällter Base in zunehmendem Maße ansteigt - wodurch immer geringere Wirkstoffmengen zur Nervmembran gelangen können und die Oberflächenaktivität nach einem Maximum - oft bei der Butyl-Verbindung - wieder absinkt.

3.1.2 Bestimmung der Oberflächenaktivität

Die Bestimmung der relativen Oberflächenspannungen erfolgte mit einem Stalagmometer nach J. Traube (106) bei einer Raumtemperatur von $20^{\circ} \pm 0{,}5^{\circ}$; sie wurde - wie bei C. Rohmann und A. Koch (28) angegeben - mit 0,05 molaren wässrigen, ungepufferten Lösungen der Aminothioaetherester-hydrochloride ausgeführt. Diese waren auf $20^{\circ} \pm 0{,}1^{\circ}$ temperiert und mit bidestilliertem Wasser hergestellt, welches zur Entfernung von Kohlendioxyd im Quarzgefäß ausgekocht worden war und unter CO_2-Abschluß aufbewahrt wurde. Mit dieser Methode kann man die Tropfenzahlen temperierter Lösungen bei einer Genauigkeit von $\pm$ 0,2 Tropfen ermitteln, wenn man die Abtropffläche des Stalagmometers dicht über der Flüssigkeitsoberfläche anbringt und eine mittlere Abtropfgeschwindigkeit von 4 Sekunden pro Tropfen einhält.

Für bidestilliertes Wasser wurden unter den angegebenen

Versuchsbedingungen 47,51 Tropfen gezählt; seine Oberflächenspannung wurde mit 72,58 dyn/cm (107) angenommen.
Alle Tropfenzahlen sind Mittelwerte aus je 10 Einzelbestimmungen, wobei die durchschnittliche Abweichung 0,1%, die maximale Abweichung 0,3 % beträgt. Die Dichten der Lösungen wurden mit einem 10 ml Pyknometer bei einer Genauigkeit von 0,01% bestimmt. Pyknometer, Stalagmometer und Temperiergefäß wurden nach jeder Meßreihe mit Dichromat-Schwefelsäure gereinigt und mit bidestilliertem Wasser nachgespült.

Die Berechnung der relativen Oberflächenspannungen erfolgte nach der Formel (108):

$$\gamma = \frac{\gamma_{H_2O} \cdot n_{H_2O}}{\rho_{H_2O}} \cdot \frac{\rho_x}{n_x}$$

Hierbei bedeuten

γ = Oberflächenspannung
ρ = Dichte
n = Tropfenzahl von Wasser bzw. der Lösung x

In Tabelle 2 sind die Tropfenzahlen, die Dichten und die Oberflächenspannungen der 0,05 molaren Lösungen bei 20° ± 0,1°C sowie die relativen Erniedrigungen der Oberflächenspannung des Wassers ($\Delta\gamma$) zusammengefaßt.

Tabelle 2

Verbdg.	Dichte ϱ	Tropfenzahl n	Oberflächen-spannung γ dyn/cm	$\Delta\gamma$ dyn/cm
I	1,0022	49,42	69,97	2,61
II	1,0019	52,32	66,08	6,50
III	1,0020	59,13	58,48	14,10
IV	1,0022	72,48	47,71	24,87
V	1,0022	50,11	69,01	3,57
VI	1,0022	54,18	63,83	8,75
VII	1,0019	61,89	55,86	16,72
VIII	1,0021	74,77	46,24	26,34
IX	1,0019	54,26	63,71	8,87
X	1,0018	58,09	59,51	13,07
XI	1,0016	68,30	50,60	21,98
XII	1,0018	81,68	42,32	30,26
XIII	1,0017	60,38	57,24	15,31
XIV	1,0014	67,32	51,33	21,25
XV	1,0014	77,64	44,50	28,08
XVI	1,0014	87,77	39,37	33,21

3.1.3 Diskussion der Ergebnisse

Wie die Meßergebnisse zeigen, wird die Traube'sche Regel (98) innerhalb der vier homologen Reihen qualitativ gut befolgt. Sie besagt, daß die Oberflächenaktivität homologer Verbindungen - so zum Beispiel

bei Fettsäuren (100), Fettsäureestern (101) und aliphatischen Alkoholen (109) - mit zunehmender Kettenlänge pro Kohlenstoffatom etwa um das Dreifache zunimmt.

C. Rohmann und A. Koch (28) hatten diese Regel bei ihren Untersuchungen ebenfalls bestätigen können und innerhalb der homologen Reihe mit zunehmender Oberflächenaktivität auch einen proportionalen Wirkungsanstieg festgestellt. Rechnet man die Oberflächenspannungen der Verbindungen V - VIII (s. S.8 sowie Tab.2, S. 44) nach der bei obigen Autoren (28) angegebenen Formel

$$\sigma = \frac{z\,w}{z\,s} \cdot s$$

σ = die relative Oberflächenspannung (γ rel.)
z w = Tropfenzahl n des Wassers
z x = Tropfenzahl der Lösung x
s = spez. Gewicht der Lösung x

um, so erhält man die relativen Oberflächenspannungen γ rel. der Thioaether, welche zum Vergleich mit den entsprechenden Ergebnissen der analogen Aether (28) in Tabelle 3 aufgeführt sind.

Verbindung	Thioaether γ	γ rel Thioaether	γ rel. Aether
Methylester (V)	69,01	0,950	0,967
Aethylester (VI)	63,83	0,879	0,898
$_n$Propylester (VII)	55,86	0,769	0,759
$_n$Butylester (VIII)	46,24	0,637	0,693

Die Thioaether besitzen mithin in 0,05 mol. wässrigen Lösungen eine größere Oberflächenaktivität als die analogen Aether.

3.2 Die relative Löslichkeit (Lipoidlöslichkeit)

3.2.1 Einleitung

Die Beobachtung von M. Berthelot (110), daß sich ein Stoff zwischen zwei nicht mischbaren Lösungsmitteln in einem konstanten Verhältnis verteilt, welches durch den Verteilungskoeffizienten wiedergegeben wird, führte in erweiterter Form über den Nernst'schen Verteilungssatz zur Meyer - Overton - Regel (111,112). In ihr kommen am Beispiel der Narkotika zum ersten Mal die Beziehungen zwischen relativer Lipoidlöslichkeit und Wirkungsstärke zum Ausdruck.
Nach dieser Regel ist das Produkt aus dem Verteilungskoeffizienten und der minimalen Wirkungsstärke chemisch indifferenter Stoffe annähernd konstant. Ihre

Anwendung auf Lokalanästhetika wurde erstmals von O. Gros (113) vorgenommen und von mehreren Autoren durch Ermittlung der Verteilungskoeffizienten - in Amylacetat/ (104), Aether / (24) und Olivenöl/ Wasser (28, 114) überprüft. O. Schaumann (115) wies in diesem Zusammenhang auf die sorgfältige Beachtung der p H- und Ionisationsverhältnisse hin, bedingt durch den polaren und basischen Charakter der Lokalanästhetika - im Gegensatz zu den vorwiegend apolaren, chemisch indifferenten Narkotika. Er fand unter physiologischen Bedingungen - also strikter Einhaltung von pH 7,3 - eine deutliche Parallelität zwischen Verteilungskoeffizient und Wirkungsstärke. Doch selbst bei Verwendung eines relativ starken Phosphatpuffers (0,25 molar, pH 7,39) stellte N. Löfgren (116) nach der Verteilung des Lokalanästhetikums eine pH-Verschiebung um etwa 0,1 fest, was er bei der Berechnung des Verteilungskoeffizienten berücksichtigte. Diese pH-Verschiebung konnten C. Rohmann und G. Balsam (117) durch Reduzierung der Einwaagen an Hydrochlorid auf 1/10 der angegebenen Mengen vollständig verhindern. Eine weitere Modifizierung muß nach Untersuchungen von C. Rohmann und H.U.Hoffmann (118) vorgenommen werden, wenn der Verteilungskoeffizient bei Estern bestimmt werden soll, die unter den angegebenen Temperatur- und pH-Bedingungen bereits in beachtlichem Maße verseift werden.

Nimmt man in diesem Fall die Verteilung bei pH 7,13 und 20° vor, so läßt sich keine Ester-Hydrolyse mehr feststellen.
Als Lipoidphase wurde von N. Löfgren (l.c.) Oleylalkohol benutzt, der nach K.H. Meyer und H. Hemmi (119) ähnliche Teilungskoeffizienten wie Rückenmarksubstanz aufweist und relativ gute Übereinstimmungen mit der Meyer-Overton-Regel ergibt. Dieser Alkohol kam auch in späteren Arbeiten von C.Rohmann und Mitarbeitern (117,118,120,121,122) zur Anwendung.

Alle früheren Ergebnisse lassen erkennen, daß in homologen Reihen lokalanästhetisch wirksamer Verbindungen zwischen den Verteilungskoeffizienten einerseits und den Wirkungsstärken und Toxicitäten andererseits normalerweise ein direkter Zusammenhang besteht, der aber schon bei geringfügigen strukturellen Veränderungen oft nicht mehr klar erkennbar ist. So besitzt z.B. Thiocain eine kleinere oberflächen-, aber größere leitungsanästhesierende Wirkung als sein Verteilungskoeffizient erwarten läßt (41). Für die Gruppe der Lokalanästhetika ist die Meyer-Overton-Regel - wie auch häufig bei den Narkotika - mithin nur bedingt gültig. Der Einfluß des Verteilungsgleichgewichtes zwischen wässriger und lipoider Biophase ist immerhin ein wesentlicher Faktor unter den physiko-chemischen Eigenschaften, welche für den

Grad der lokalanästhetischen Wirkungsstärke eine bedeutsame Rolle spielen.

Dem Verteilungskoeffizienten von Arzneimitteln kommt nach H. Kurz (122) in jüngster Zeit eine immer größere Bedeutung zu, da er in direktem Zusammenhang mit ihrer Resorption, Bindung an Plasmaproteine, Speicherung im Fettgewebe, Verteilung im Organismus (Überwindung der Blut - Liquor - Schranke und der Blut - Lebergewebe - Membran) und Ausscheidung durch biochemische Umwandlung steht.

3.2.2 Die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten

Die Definition des relativen Verteilungskoeffizienten K' bezieht sich in dieser Arbeit auf den Quotienten aus der Aminothioaetherester-Konzentration in der lipoiden (c_{ol}) und der wässrigen (c_{aq}) Phase.

$$K' = \frac{c_{ol}}{c_{aq}}$$

Der Verteilungskoeffizient K ist in diesem Falle abhängig von der Einwaage an Hydrochlorid sowie von der Temperatur und dem pH-Wert der wässrigen Phase. Vergleiche der relativen Lipoidlöslichkeit sind also erst dann möglich, wenn absolut gleichmäßige Versuchs-

bedingungen eingehalten werden und keine pH-Änderungen während oder nach der Verteilung auftreten.
Nimmt man die Untersuchungen bei bestimmten Temperatur- und pH-Bereichen vor, so erhält man den relativen Verteilungskoeffizienten K', dessen Kenntnis bei homologen Reihen von Interesse ist, da er die relative Änderung der Lipoidlöslichkeit anzeigt.

Diese Voraussetzungen konnten eingehalten werden, wenn die Einwaage an Hydrochlorid ca. 10 mg (etwa $3 \cdot 10^{-5}$ Mol) und an Oleylalkohol je nach der zu erwartenden Lipoidlöslichkeit 0,1 - 1 gr betrug, die wässrige Phase aus 25 ml 0,25 molarem Phosphatpuffer (pH 7,13) bestand und die Verteilung bei 20° vorgenommen wurde. Um die Möglichkeit einer basenkatalytischen Ester-Hydrolyse möglichst gering zu halten, wurde die abgetrennte wässrige Phase durch Filtrieren vom restlichen Oleylalkohol befreit (116) und sofort durch Zusatz von n-Salzsäure und Wasser soweit verdünnt, daß die Bestimmung der Aminothioaetherester-Konzentration bei pH 5,5 - wo auch über längere Zeit keine Verseifung mehr beobachtet wird (118) - und im Meßbereich der UV-Absorption spektralphotometrisch vorgenommen werden konnte.

Zur Bestimmung der molaren Extinktionskoeffizienten wurden die Extinktionen von $2,5 \cdot 10^{-5}$ molaren Lösungen der Hydrochloride in bidestilliertem Wasser

bei der Wellenlänge des jeweiligen Maximums ermittelt; sie lag bei allen Verbindungen bei 284 nm. E. Campaigne und W.W. Meyer (83) fanden bei neutralen alkoholischen Lösungen von 4-Mercaptobenzoesäure und 4,4'-Dithiobenzoesäure zwischen 210 nm und 400 nm ein "langwelliges" intensives Maximum bei 272 nm, welches nach ihren Angaben die kräftige Konjugation zwischen der Mercapto- und der Carboxylgruppe durch das aromatische System hindurch anzeigt.

Die Messungen der UV-Absorption erfolgten mit 1 cm-Quarzküvetten im Spektralphotometer (Beckmann, Modell DU), die der pH-Werte mit einer Glaselektrode (Einstabmeßkette Ingold, Typ 405; Röhrenvoltmeter Knick, Typ 72). Meßkolben und Pipetten waren amtlich geeicht, alle Lösungen mit bidestilliertem, im Quarzgefäß ausgekochtem Wasser hergestellt, welches unter Natronkalk aufbewahrt wurde.

Die Ermittlung der relativen Verteilungskoeffizienten erfolgte in wässriger Phosphatpufferlösung - 41,721 gr $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$ p.a und 10,632 gr KH_2PO_4 p.a. pro Liter - mit einem pH-Wert von 7,40 $\pm$ 0,02 (Glaselektrode).

Etwa 100 mg der Aminothioaetherester-hydrochloride wurden genau gewogen ($\pm$ 0,02 mg) und in destilliertem Wasser zu 50 ml gelöst. Je 5 ml dieser Lösung

- etwa $3 \cdot 10^{-5}$ Mol Hydrochlorid - wurden mit 20 ml Phosphatpuffer in temperierte Schüttelgefäße ($20^{o} \pm 0,1$) gegeben. Die gepufferten Lösungen der Hydrochloride waren 0,25 molar an Phosphationen und besaßen bei 20° einen pH-Wert von $7,13 \pm 0,02$ (Glaselektrode). Je nach Größe der zu erwartenden Verteilungskoeffizienten wurden 100 - 1000 mg ($\pm$ 0,2 mg) Oleylalkohol zugegeben und die Mischungen eine Stunde bei $20^{o} \pm 0,1^{o}$ geschüttelt. Anschließend konnten die wässrigen Phasen nach kurzem Stehen abgetrennt und vom restlichen Oleylalkohol durch Filtrieren befreit werden. Eine Abweichung vom pH-Wert vor der Verteilung trat in keinem Falle ein. Nach einer orientierenden Messung der UV-Absorption wurden die Filtrate soweit verdünnt und mit n-Salzsäure versetzt, daß die Extinktionen im Meßbereich lagen und die pH-Werte $5,50 \pm 0,02$ betrugen (Glaselektrode). Die Extinktionen wurden bei 284 nm gegen eine Blindprobe (Phosphatpuffer) gemessen. Die Berechnung der Konzentrationen an Aminothioaetherester im Phosphatpuffer (c_{aq}) erfolgte nach der Formel

$$c_{aq} = \frac{D \cdot F \cdot d}{\varepsilon} \text{ Mol} - 1^{-1}$$

Es bedeuten:

D = gemessene Extinktion (bei 284 nm)

F = Verdünnungsfaktor der wässrigen Phase

d = Schichtdicke der Quarzküvette (1 cm)

ε = molarer Extinktionskoeffizient bei der Wellenlänge des Absorptionsmaximums (284 nm)

Die Konzentrationen an Aminothioaetherester im Oleylalkohol (c_{ol}) ergeben sich aus

$$c_{ol} = \frac{E_A - (c_{aq} \cdot 25 \cdot M)}{E_{ol} \cdot \varrho \cdot M} \text{ Mol.l}^{-1}$$

Es bedeuten:

E_A = Einwaage an Aminothioaetherester-hydrochlorid [mg]

M = Molekulargewicht

E_{ol} = Einwaage an Oleylalkohol [g]

ϱ = Dichte des Oleylalkohols [$g.ml^{-1}$]

Der Faktor 25 gibt das Volumen der wässrigen Phase (25 ml) wieder.

In Tabelle 4 sind die Daten der einzelnen Versuche, die hieraus ermittelten relativen Verteilungskoeffizienten K' sowie die molaren Extinktionskoeffizienten der Verbindungen I - XVI angegeben.

Tabelle 4

Verbdg.	E_A mg	E_{ol} mg	D	F	c_{aq} $\cdot 10^{-5}$	c_{ol} $\cdot 10^{-2}$	K'
I	8,207	986,3	0,228	50	73,6	1,36	18,5
(ε =	8,207	775,8	0,247	50	79,7	1,49	18,7
15490)	8,207	837,2	0,241	50	77,8	1,45	18,7
II	8,692	806,7	0,273	25	45,9	2,71	59,0
(ε =	8,692	741,0	0,284	25	47,7	2,87	60,2
14870)	8,692	824,6	0,267	25	44,9	2,68	59,8
III	9,168	519,8	0,355	10	23,5	5,51	235
(ε =	9,168	415,8	0,428	10	28,3	6,55	232
15130)	9,168	541,6	0,349	10	23,1	5,31	230
IV	9,538	436,0	0,242	5	7,91	7,58	959
(ε =	9,538	277,3	0,366	5	12,0	11,5	961
15310	9,538	227,9	0,438	5	14,3	13,7	956
V	9,177	789,1	0,342	25	60,5	2,25	37,2
(ε =	9,177	697,8	0,358	25	63,4	2,43	38,3
14130)	9,177	829,0	0,333	25	58,9	2,20	37,4
VI	9,618	694,4	0,169	25	28,0	5,02	180
(ε =	9,618	624,3	0,186	25	30,8	5,57	181
15110)	9,618	641,3	0,178	25	29,5	5,43	184
VII	8,968	467,0	0,207	10	13,3	5,98	450
(ε =	8,968	474,4	0,203	10	13,0	5,91	453
15570)	8,968	416,7	0,229	10	14,7	6,59	449
VIII	10,34	396,2	0,136	5	4,41	8,57	1940
(ε =	10,34	384,4	0,141	5	4,57	8,82	1930
15430)	10,34	348,3	0,155	5	5,02	9,70	1930

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Verbdg.	E_A mg	E_{ol} mg	D	F	c_{aq} $\cdot 10^{-5}$	c_{ol} $\cdot 10^{-2}$	K'
IX	10,00	674,8	0,236	10	16,6	4,54	274
(ε =	10,00	677,7	0,233	10	16,0	4,53	277
14140)	10,00	628,3	0,250	10	17,6	4,83	275
X	10,42	294,6	0,193	10	13,4	10,7	802
(ε =	10,42	290,9	0,194	10	13,4	10,9	810
14480)	10,42	277,0	0,203	10	14,0	11,3	808
XI	10,74	378,6	0,100	5	3,31	9,11	2750
(ε =	10,74	376,1	0,101	5	3,19	9,17	2740
15110)	10,74	323,5	0,117	5	3,87	10,6	2740
XII	11,24	209,6	0,053	5	1,75	16,7	9500
(ε =	11,24	177,9	0,063	5	2,09	19,8	9390
15110)	11,24	155,3	0,071	5	2,35	22,4	9520
XIII	10,74	426,7	0,126	2,5	2,12	8,10	3830
(ε =	10,74	408,9	0,131	2,5	2,20	8,45	3840
14890)	10,78	382,1	0,142	2,5	2,38	9,06	3800
XIV	11,17	271,7	0,206	2,5	3,44	12,6	3660
(ε =	11,17	277,4	0,204	2,5	3,40	12,3	3620
14980)	11,17	254,3	0,219	2,5	3,65	13,4	3670
XV	11,60	246,7	0,260	2,5	4,27	13,8	3230
(ε =	11,60	228,6	0,279	2,5	4,58	14,8	3240
15230)	11,59	194,1	0,325	2,5	5,33	17,3	3250
XVI	11,98	118,9	0,628	2,5	10,2	27,0	2660
(ε =	12,02	132,6	0,579	2,5	9,39	24,5	2610
15420)	12,02	123,0	0,616	2,5	9,99	26,3	2630

3.2.3 Diskussion der Ergebnisse.

Die relativen Verteilungskoeffizienten der ersten drei homologen Reihen (Verb. I-IV, V - XII) erhöhen sich mit der Einführung einer zusätzlichen CH_2-Gruppe in der Esterfunktion durchschnittlich um das Drei- bis Vierfache, was mit früheren Literaturangaben (120, 124) gut übereinstimmt. Dagegen findet in der homologen Reihe der Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäureester (Verb. XIII - XVI) bei der Vergrößerung der Estergruppe eine Abnahme der relativen Lipoidlöslichkeit statt.
Möglicherweise spielt hierbei die Bildung von Assoziationsverbindungen (120) eine Rolle.

Ein Vergleich mit den Verteilungskoeffizienten der analogen Sauerstoffverbindungen ist wegen der verschiedenartigen Versuchsbedingungen nicht möglich, doch hat die Substitution von Sauerstoff durch Schwefel meist eine beträchtliche Erhöhung der Teilungskoeffizienten zur Folge (118,123). C. Rohmann und A.Koch (28) fanden bei annähernd verdoppelter relativer Lipoidlöslichkeit pro Kohlenstoffatom der Estergruppe eine deutliche Parallelität zur Wirkungsstärke, die allerdings nur innerhalb der homologen Reihe besteht.

Zusammenfassung

Am Beispiel lokalanästhetisch und spasmolytisch wirksamer Aminoaether von Benzoesäureestern wurde in der Aetherfunktion ein Austausch des Sauerstoffs gegen Schwefel vorgenommen. Durch eine zusätzliche Abwandlung der Alkylreste am tertiären Stickstoff sowie in der Estergruppe entstanden vier homologe Reihen von Aminothioaetherestern, deren Oberflächenaktivität und relative Lipoidlöslichkeit im physikalisch-chemischen Teil bestimmt wurden.

Die Darstellung der tertiären Aminoalkohole erfolgte über die Synthese der sekundären Amine und deren Umsetzung mit Aethylenchlorhydrin zu den Aminoaethanolen, welche mit Thionylchlorid in die Hydrochloride der Aminoaethylchloride überführt wurden.

4-Mercaptobenzoesäure konnte in guter Ausbeute nach der Leuckart'schen Thiophenol-Synthese über den Aryl-Xanthogensäureester erhalten werden. Dieser wurde gereinigt sowie durch Schmelzpunkt und Elementaranalyse charakterisiert, da im Verlaufe der Reaktion noch Diaryl-Dithiolcarbonat und Aethyl-aethylxanthogenat entstehen. Die alkalische Hydrolyse des Arylxanthogenats ergab 4-Mercaptobenzoesäure, welche auf Grund ihrer leichten Oxydierbarkeit zu 4,4'-Dithiobenzoesäure nicht umkristallisiert werden kann. Die Isolierung erfolgte hierbei aus absolutem Aethanol/absolutem Aether.

Im Hinblick auf die oxydationsempfindliche Mercaptogruppe wurde ihre Veraetherung mit den Hydrochloriden der Aminoaethylchloride und Natriumaethylat in absolutem Aethanol unmittelbar angeschlossen. Hierbei fielen die Hydrochloride der Dialkylaminoaethylmercaptobenzoesäuren an, welche mit den entsprechenden Alkoholen verestert und ebenfalls als Hydrochloride erhalten wurden. Alle Synthesen erfolgten nach beschriebenen, aber größtenteils modifizierten Verfahren.

Nach der Veresterung der Carboxylgruppe zeigten sämtliche Verbindungen im Zungentest lokalanästhetische Wirksamkeit. Interessanterweise wirken ortho-substituierte Aminothioaether - 2-Dialkylaminoalkylmercaptobenzoesäure und ihre Derivate - auf das Zentralnervensystem und besitzen spasmolytische, analgetische, antikonvulsische, sedative und teilweise auch fungicide Eigenschaften (90). Eine entscheidende Bedeutung scheint hierbei der Einführung von Schwefel in die Aetherfunktion zuzukommen.
Die Bestimmung der relativen Oberflächenspannungen erfolgte nach der Tropfenmethode (Stalagmometer) mit 0,05 molaren,wässrigen, ungepufferten Lösungen von den Hydrochloriden der Aminothioaetherester. Alle Ergebnisse befolgten die Traube'sche Regel qualitativ gut. Die Einführung des Schwefels hat eine Erhöhung der Oberflächenaktivität zur Folge. Die Ermittlung der relativen Verteilungskoeffizienten wurde zur Vermei-

dung einer Ester-Hydrolyse in wässrigem Phosphatpuffer vom pH 7,13 bei 20° mit Oleylalkohol als Lipoidphase vorgenommen. Innerhalb der homologen Reihen zeigten die Verbindungen I - XII (S.8) einen durchschnittlichen Anstieg der relativen Lipoidlöslichkeit um das Drei- bis Vierfache, während in der Reihe der Di-n-butylaminoaethylmercaptobenzoesäureester (Verbindungen XIII - XVI) ein Abfall eintrat, der möglicherweise auf Assoziationserscheinungen zurückzuführen ist.

Die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischen Eigenschaften und lokalanästhetischer Wirksamkeit bei den dargestellten Verbindungen kann erst nach Kenntnis der vorgesehenen pharmakologischen Untersuchungen beantwortet werden.
Diese müßten insbesondere auch klären, ob und in welchem Ausmaß sich der Ersatz des Aether-Sauerstoffs durch Schwefel bei oft ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften auf eine Änderung der pharmakologischen Wirkung auswirkt.

5 Literaturverzeichnis

(1) A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, J.C. Eccles — Angew.Chemie 76, 661,668, 674, (1964)

(2) W. Ostwald — Ztschr. f. physikal.Chem. 6, 71 (1890)

(3) J. Bernstein — Pflügers Arch. ges. Physiol. 92, 521 (1902)

(4) F. Hofmeister — Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp. Pathol. u. Pharmakol. 24,247 (1888)
25, 1 (1889)
27,395 (1890)
28,210 (1891)

(5) J. Loeb — Pflügers Arch. ges. Physiol. 88, 68 (1901)
91,248 (1902)

(6) R. Höber — Physikal. Chemie der Zellen und Gewebe, Bern 1947, S. 301

(7) A.M. Shanes — Pharmakol. Rev. 10, 59 (1958)

(8) L. Tammelin, N. Löfgren — Acta chem. scand. 1, 871 (1947)

(9) J.Chr. Skou — Acta pharmakol. toxikol. 10, 281 292, 297, 305, 317, 325 (1954)

(10) F. Wöhler Liebigs Ann. Chem. 114, 213 (1860)
121, 372 (1862)

(11) A. Niemann Arch. Pharm. 153, 129, 146, 291 (1860)

(12) K. Koller Wiener med. Blätter 1884, 1276

(13) C. L. Schleich Schmerzlose Operationen, Berlin 1894

(14) A. Bier Dtsch. Z. Chirurg. 51, 361 (1899)

(15) R. Willstätter W. Müller Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1202, 1534, 2498, 2655 (1898), 32, 1635 (1899)

(16) R. Willstätter A. Bode Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 1457 (1901)
Liebigs Ann.Chem. 326, 42 (1903)

(17) E. Fischer Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 1793 (1884)

(18) W. Merck Ber. dtsch. chem.Ges. 18, 2954 (1885)
21, 48 (1888)

(19) A. Einhorn D. Heinz Münch. med. Wschr. 34, 931 (1897)

(20) A. Einhorn Liebigs Ann. Chem. 311, 26, 154 (1900)
325, 305 (1902)

(21) E. Ritsert Münch. med. Wschr. 39, 1 (1902)

(22) E. Poulsson Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 105, 58 (1925)

(23) E. Fourneau, A. Haller — C. r. Acad. Sci. Paris 138, 766 (1904)

(24) C. Rohmann, B. Scheuerle — Arch. Pharm. 274, 110 (1936)

(25) C. Rohmann — DRP 658 389 ; Frdl. 24, 399 (1941)

(26) A. Lott, S. E. Harris, W.G. Christiansen — J. Am. pharm. Ass. 27, 661 (1938); cit. n. Chem. Zentr. 1939, I, 641

(27) W.G. Christiansen, S.E. Harris — U.S.Patent 2 412 966 (1946); cit. n. Chem. Abstr. 41, 2442 (1947)

(28) C. Rohmann, A. Koch — Arch. Pharm. 276, 154, 189 (1938)

(29) A. Burger — Med. Chem. Vol. I, New York 1951, S. 457

(30) C. Rohmann, G. Rinneberg — Dissertation G. Rinneberg, Frankfurt am Main 1955

(31) C. Rohmann, D. Meisel — Dissertation D. Meisel Frankfurt am Main 1959

(32) R.O. Clinton, U.J. Salvador, S.C. Laskowski — J. Am. chem. Soc. 76, 5121 (1954)

(33) C. Rohmann, T. Wischniewski — Dissertation T. Wischniewski Frankfurt am Main 1957 Arch. Pharm. 292, 787 (1959)

(34) J. Luduena, J. O. Hoppe — J. Am. pharm. Ass. 44, 393 (1955)

(35) H. L. Hansen, L. S. Fosdick — J. Am. chem. Soc. 55, 2872 (1933)

(36) L. S. Fosdick, H. L. Hansen — J. Pharmakol. 50, 323 (1934)

(37) Y. K. Nolle — Farm. i. Farmakol. (UDSSR) Nr. 2,1 (1937) cit. n.C.A. 34, 3820 (1940)

(38) E. Profft, F. Runge, A. Jumar — J. prakt. Chem. [4] 1, 57 (1954)

(39) G. P. Ellis, G. B. West — Progress in Med. Chem. 3 London 1963, S. 342

(40) J. Büchi, J. Enézian, G. Enézian, G. Valette, C. Pattani — Helv. Chim. Acta 43, 1971 (1960)

(41) J. Büchi, G. Cordes, X. Perlia — Arzneim.-Forsch. 14, 162 (1964)

(42) C. Rohmann, L. Kahl — Dissertation L. Kahl, Jena 1939

(43) C. Rohmann, W. Haas, H. Bergstermann — Arch. Pharm. 278, 425 (1940)

(44) N. Löfgren — Studies on Local Anaesthetics, Stockholm 1948, S. 13

(45) A. Quevauviller — Prod. pharm. 7. 533, 585 (1952)

(46) J. Büchi — Arzneim.-Forschung 10, 117 (1960); 12, 629 (1962)

(47) A. Ladenburg — Ber. dtsch. chem.Ges. 14, 1877, 2408 (1881)

(48) W. B. Burnett, R. L. Jenkins, C. H. Peet, E. E. Dreeger, R. Adams — J. Am. chem. Soc. 59, 2248 (1937)

(49) R. O. Clinton, K. J. Salvador, S. C. Laskowski — J. Am. chem. Soc. 71, 3367 (1949)

(50) B. Samdahl, Chr.F.Weider — Bull. Soc. chim. France (5) 2, 2008 (1935)

(51) E. Hannig, H. Haendler — Arch. Pharm. 290, 131 (1957)

(52) L. Knorr — Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 729 (1899)

(53) L. Knorr, H. Matthes — Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 3482 (1901)

(54) H. Matthes — Liebigs Ann. Chem. 315, 104 (1901)
316, 311 (1901)

(55) J.J.G. Cadogan — J. Chem. Soc. London 1955, 2971

(56) E.I. du Pont de Nemours u. Co. — U.S. Patent 2 163 099 (1938)
cit. n. Chem. Zentr. 1940, I, 2065

(57) R. Leuckart — Ber. dtsch. chem.Ges. 18, 2341 (1885)

(58) O. Wallach — Liebigs Ann. Chem. 343, 54 (1905)

(59) W. Eschweiler — Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 880 (1905)

(60) H. T. Clark, H. B. Gillespie, S. Z. Weisshaus — J. Am. chem. Soc. 55, 4571 (1933)

(61) E. B. Vliet — U.S.Patent 1 659 793
cit. n. C.A. 22, 1365 (1928)
Org. Synth. Coll. Vol. 1, 195 (1937)
J. Am.chem. Soc. 46, 1307 (1924)

(62) M. Tchoubar, Mme Lettelier-Dupré — Bull. Soc. chim. France 1947, 792

(63) G. A. C. Gough, H. King — J. chem. Soc. London 1928, 2436

(64) Meister, Lucius und Brüning — Brit. Patent 167 781; cit. n. Brit. Abstr. 122, 529 (1922)

(65) I.G.Farbenindustrie AG. — Schweiz. Pat. 190 719 (1937)

(66) F. Giral, M.L. Cascajares — Ciencia (Mex.) 5, 105 (1944); cit. n. C. A. 41, 4892 (1947)

(67) A. Burger, E. L. Wilson, C. O. Brindley, F. Bernheim — J. Am. chem. Soc. 67, 1416 (1945)

(68) K. N. Slotta, R. Behnisch — Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 754 (1935)

(69) J. H. Burckhalter, V. C. Stephens, L. A. R. Hall — J. Am. Pharm. Ass. 39, 271 (1950)

(70) S. Smiles, D. C. Harrison — J. Chem. Soc. London 1922, 2022

(71) D. Bramley, N. H. Chamberlain — J. Chem. Soc. London 1942, 376

(72) G. Thompson J. Soc. chem. Ind. 44, 196 T (1925)

(73) G. Purello Boll. sed. accad. Gioenia sci.nat.
G. Zerbo Catania [4] 3, 446 (1957)
cit. n. C.A. 52, 20 011 (1958)

(74) C. C. Price J. Am. Chem. Soc. 74, 1943 (1952)
J.J. Hydock

(75) L. Katz J. Org. Chem. 18, 1380 (1953)
L. S. Karger
W. Schroeder
M. S. Cohen

(76) E. E. Campaigne J. Org. Chem. 22, 561 (1957)
S. B. Osborn

(77) R. Leuckart J. prakt. Chem. 41, 179 (1890)

(78) G. Schwarzenbach Helv. Chim. Acta 22 , 360 (1939)
E. Rudin

(79) P. F. Wiley J. Org.Chem. 16, 810 (1951)

(80) W. A. W. Cummings J. Chem. Soc. London 1958, 2058

(81) J.R. Cox, Jr. J. Org. Chem. 25, 1083 (1960)
C. L. Gladys
L. Field
D. E. Pearson

(82) P. L. Narasimha J. Ind. Inst. Sci. 34, 315 (1952)
S. C. L. Verma

(83) E. E. Campaigne, W. W. Meyer — J.Org. Chem. 27, 2835 (1962)

(84) M. H. Kim, R. D. Schuetz — J. Am. Chem. Soc. 74, 5102 (1952)

(85) W. H. Houff, R. D. Schuetz — J. Am. Chem. Soc. 75, 2072 (1953)

(86) W. R. Kirner, G. H. Richter — J. Am. Chem. Soc. 51, 3409 (1929)

(87) G. Darzens — Compt. rend. soc. biol. 152, 1314 (1911)

(88) R. D. Schuetz, R. A. Baldwin — J. Am. Chem. Soc. 80, 162 (1958)

(89) F. Gialdi, R. Ponci, A. Baruffini — Farmaco (Pavia) Ed. Sci. 16, 411 (1961) cit. n. C. A. 56, 4664 (1962)

(90) W. B. Wright, Jr. — U.S.Patent 2 753 345 (1956)

(91) P. Friedländer — Liebigs Ann. Chem. 351, 401 (1907)

(92) H. H. Willard, N. H. Furman — Grundl. der quant. Analyse Wien 1950, S. 150 f.

(93) M. H. Gault — Bull. Soc. Chim. France [4] 3, 369 (1908)

(94) J. v. Braun — Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 3941 (1907)

(95) A. J. Vogel — J. Chem. Soc. London 1948, 1830/31

(96) J. B. Wright, E. H. Lincoln, R. V. Heinzelmann, J. H. Hunter — J. Am. Chem. Soc. 72, 3536 (1950)

(97) H. C. Klein, J. A. Kaye — J. Am. Chem. Soc. 70, 1283 (1948)

(98) J. Traube — Pflügers Arch. ges. Physiol. 105, 541 (1904)

(99) O. Warburg — Biochem. Z. 119, 134 (1921)

(100) J. Eggert — Lehrbuch d. physik. Chemie Leipzig 1948, S. 364 f.

(101) H. Netter — Theoret. Biochemie, Berlin 1959 S. 230

(102) F. Seelich — Pflügers Arch. ges. Physiol. 243, 283 (1940)

(103) G. Kato — Cold Spring Harbour Sympos. quant. Biol. 4, 202 (1936) cit. n. N. Löfgren, Lit.Stelle (44)

(104) R. Adams, E. K. Rideal, W. B. Burnett, R. L. Jenkins, E. E. Dreeger — J. Am. Chem. Soc. 48, 1758 (1926)

(105) E. Büchi, X. Perlia — Arzneim.-Forsch. 11, 877 (1961)

(106) J. Traube — Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2644 (1887)

(107) J. D'Ans, E. Lax — Taschenbuch f. Chemiker und Physiker Berlin 1949, S. 1002

(108) J. Stauff — Kolloidchemie, Berlin 1960, S. 325

(109) W. A. Sexton — Chem. Konstit. u. biol. Wirkung Weinheim 1958, S. 59

(110) M. Berthelot — Ann. chim. phys. [4] 26, 396, 408 417 (1872)

(111) H. Meyer — Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 42, 109 (1899)

(112) E. Overton — Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich 40, 159 (1895) ; 44, 88 (1899)

(113) O. Gros — Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 63, 80 (1910)

(114) O. Gessner, H. Walther, K. Reinhardt — Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 186, 329 (1937)

(115) O. Schaumann — Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 190, 30 (1938)

(116) N. Löfgren — Lit.Stelle (44), S. 107

(117) C. Rohmann, G. Balsam — Dissertation G. Balsam Frankfurt am Main 1955

(118) C. Rohmann, H.U.Hoffmann — Dissertation H. U. Hoffmann Frankfurt am Main 1961

(119) K. H. Meyer, H. Hemmi — Biochem. Z. 277, 39 (1935)

(120) C. Rohmann, Th. Eckert — Arch. Pharm. 291, 450 (1958)

(121) C. Rohmann, G. Helmstaedter — Dissertation G. Helmstaedter Frankfurt am Main 1954

(122) C. Rohmann, H. Ritsert — Dissertation H. Ritsert Frankfurt am Main 1955

(123) H. Kurz — Arch. Pharm. 297, Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges. 34, 73 (1964)

(124) H. Fühner — Ber. dtsch. chem.Ges. 57, 510 (1924)

L e b e n s l a u f

Am 1. Juli 1933 wurde ich, Ludwig Bohle , als Sohn des Gewerbeoberlehrers Ludwig Bohle und seiner Ehefrau Martha, geb. Potthoff, in Duisburg geboren. Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschulen in Duisburg und Dornstetten/ Württemberg; ab 1943 die Oberschulen in Dornstetten, Neheim-Hüsten und Iserlohn. Im Februar 1952 legte ich die Reifeprüfung am Märkischen Gymnasium Iserlohn ab. Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Engel-Apotheke Iserlohn bestand ich im März 1955 die pharmazeutische Vorprüfung in Arnsberg/ Westfalen. Im Sommersemester 1955 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der J.W.Goethe-Universität in Frankfurt am Main, wo ich die pharmazeutische Staatsprüfung im März 1958 bestand.
Anschließend war ich 7 Monate als Kandidat in der Apothekenpraxis tätig und erhielt im April 1959 die Approbation als Apotheker. Im November 1958 setzte ich meine naturwissenschaftlichen Studien fort. Nach einer vertieften organisch-chemischen Ausbildung am Pharmazeutischen Institut der J.W. Goethe-Universität begann ich unter der Leitung seines Direktors, Herrn Professor Dr. C. Rohmann, mit der Anfertigung meiner Dissertation. Seit Oktober 1961 verwalte ich am gleichen Institut die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. C. Rohmann, fühle ich mich für die Anregung und Anleitung zu dieser Arbeit sowie insbesondere für alle Förderung in wissenschaftlicher und persönlicher Hinsicht zu tiefem Dank verpflichtet.